

ABSTRACT

EVALUATION OF ADVANCED STAGE TESTICULAR CANCER UNDERWENT CHEMOTHERAPY WITH BLEOMYCIN, ETOPOSIDE AND CISPLATIN IN ARIFIN ACHMAD REGIONAL GENERAL HOSPITAL IN 2009-2014

**Fellyana Putri
Zuhirman
M. Yulis Hamidy**

Email: fellyana.putri@ymail.com /085767778857

Testicular cancer has become the only curable malignancy especially in advanced stage with chemotherapy. The aim of the study was to evaluate the complications, curability and recurrency of advanced stage testicular cancer underwent chemotherapy with bleomycin (B), etoposide (E) and cisplatin (P). All cases of advanced stage testicular cancer underwent chemotherapy with bleomycin, etoposide and cisplatin in Arifin Achmad Regional General Hospital of Riau Province were included in this study. There were 15 cases of advanced stage testicular cancer in this study in which 9 cases (60%) were advanced stage and 6 cases (40%) were the initial stage. In all advanced stage cases, 6 cases (66,7%) underwent chemotherapy, from these 6 cases, 5 cases (83,3%) underwent complete chemotherapy and 1 case (16,6%) underwent uncomplete chemotherapy (1 cycle). The most common short-term complication was nausea and vomiting (90,5%) followed by anxiety (85,7%), fatigue (80,9%), alopecia (42,85%), hyperthermia (9,52%), bleeding (4,7%) and thrombocytopenia (4,7%). Nephrotoxicity (42,8%) was the most common long-term complication of the chemotherapy followed by pulmototoxicity (9,5%) and neurotoxicity (4,76%). All cases (100 %) were curable after finishing 4 cycles of bleomycin, etoposide and cisplatin chemotherapy. The recurrency was 20%. Management of advanced testicular cancer with 4 cycles of bleomycin, etoposide and cisplatin chemotherapy proved low complication, high rate of curability and low recurrency.

Keywords : *testicular cancer, advanced stage, BEP, chemotherapy, recurrency.*

PENDAHULUAN

Kanker testis merupakan keganasan yang paling sering terjadi pada pria usia 15-34 tahun dan merupakan 1% dari semua keganasan pada laki-laki.^{1,2} Insidensi kanker testis meningkat selama 40 tahun terakhir. Angka kelangsungan hidup lima tahun meningkat selama 30 tahun terakhir dari sekitar 63% menjadi lebih dari 90%.¹ Sebagian besar ($\pm 95\%$) kanker testis, berasal dari tumor sel germinal (*testicular germ cell tumor*), sisanya berasal dari tumor sel non germinal (*testicular non germ cell tumor*).³

Kanker testis merupakan 22,72% keganasan dibidang urologi yang terjadi di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau selama 3 tahun (2006-2009), dengan urutan tertinggi kedua setelah kanker vesika urinaria. Usia terbanyak pasien 15-34 tahun. Hasil pemeriksaan histopatologi menunjukkan jenis non seminoma lebih banyak dibandingkan dengan seminoma.⁴

Kemajuan dalam pengobatan kanker testis merupakan pencapaian besar dalam pengobatan kanker dengan tingkat kesembuhan mencapai 95%.⁵ Penggabungan tindakan kemoterapi, operasi dan radioterapi menghasilkan tingkat kesembuhan yang tinggi bahkan pada kanker sel germinal testis yang telah bermetastasis.⁶ Penemuan besar yang telah ditemukan dalam pengobatan kanker testis stadium

lanjut menghasilkan tingkat kesembuhan dari 25% pada pertengahan 1970an hingga hampir 80% pada tahun 2014. Angka kesembuhan ini merupakan angka tertinggi diantara pengobatan tumor padat lainnya dan peningkatan angka kelangsungan hidup disebabkan oleh keefektifan kemoterapi pada pengobatan kanker testis.^{5,7}

Lebih dari 80% pria dengan kanker sel germinal testis yang bermetastasis dapat disembuhkan. Hal ini disebabkan sensitivitas terhadap kemoterapi kombinasi berbasis cisplatin. Regimen standar untuk pengobatan kanker testis stadium lanjut atau yang telah bermetastasis adalah kombinasi obat bleomycin, etoposide dan cisplatin (BEP) sebanyak 3 atau 4 siklus diulang setiap 21 hari.⁸ Regimen BEP terbukti memiliki toksisitas yang rendah dan tingkat kesembuhan yang lebih tinggi dan oleh karena itu, sejak tahun 1984 kemoterapi BEP ditetapkan sebagai kemoterapi standar.⁹

Karena tingkat kesembuhan yang tinggi, harapan untuk mencapai hidup yang normal semakin tinggi. Oleh karena itu, toksisitas atau efek samping dari pengobatan memiliki pengaruh dalam mengoptimalkan penatalaksanaan kanker testis stadium lanjut.¹

Efek samping dari kemoterapi BEP dibagi menjadi dua, efek samping jangka pendek dan panjang.⁷ Efek samping jangka

pendek dapat muncul pada penggunaan regimen standar.⁶ Efek samping tergantung pada jenis obat antikanker dan dosisnya. Efek samping seperti mual dan muntah, alopesia, *fatigue*, ruam dan pigmentasi kulit, neutropenia dan trombositopenia dapat terjadi akibat penggunaan regimen standar kanker testis sel germinal berupa bleomycin, etoposide dan cisplatin. Efek samping gastrointestinal terjadi lebih sedikit karena ditemukannya antagonis neurokinin dan antagonis serotonin yang diberikan bersama-sama dengan steroid.⁸

Banyak penelitian tentang efek samping jangka panjang dalam pengobatan untuk kanker testis. Sebuah penelitian telah dilakukan yang difokuskan pada efek samping tertentu yaitu: oto-, pulmonary-, vascular-, cardio- dan gonadal *toxicity* serta kondisi kesehatan pasien.¹⁰ Efek samping jangka panjang yang berpotensi mengubah kualitas hidup individu masih menjadi tantangan dalam penatalaksanaan kanker testis.⁶

Sebagian besar pasien kanker testis menjadi sembuh dan mencapai respon lengkap setelah mendapat kemoterapi awal, dengan angka kekambuhan kurang dari 10%. Pasien yang kambuh setelah kemoterapi awal masih dapat disembuhkan dengan regimen kemoterapi lini kedua bahkan ketiga, sehingga angka kelangsungan hidup secara keseluruhan menjadi lebih tinggi.^{7,8}

Dari penjelasan tersebut, banyak efek yang ditimbulkan oleh kemoterapi BEP, baik bagi kanker testis sendiri seperti peningkatan angka kesembuhan dan angka kekambuhan yang kecil serta efek-efek lain berupa efek samping atau toksisitas jangka pendek dan panjang. Sejauh ini belum ada data tentang evaluasi keganasan testis stadium lanjut setelah dilakukan kemoterapi BEP di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau. Keingintahuan peneliti tentang hal tersebut mendorong peneliti untuk melakukan penelitian tentang evaluasi keganasan testis stadium lanjut yang ditatalaksana dengan kemoterapi BEP di RSUD arifin Achmad Provinsi Riau.

METODE PENELITIAN

Desain penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian deskriptif dengan pendekatan retrospektif, dengan melihat catatan rekam medis pasien yang didiagnosis menderita penyakit keganasan testis yang diterapi dengan kemoterapi menggunakan bleomycin, etoposide dan cisplatin periode 2009-2014.

Lokasi dan waktu penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan September 2014-Februari 2015 bertempat di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau.

Populasi dan sampel

Populasi adalah seluruh pasien keganasan testis stadium lanjut periode 2009-2014 berdasarkan catatan rekam medis di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau. Sampel adalah seluruh pasien keganasan testis stadium lanjut yang mendapatkan kemoterapi BEP periode 2009-2014 berdasarkan catatan rekam medis di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau.

Variabel penelitian

Variabel yang diteliti dalam penelitian ini adalah keganasan testis stadium lanjut, kemoterapi BEP, efek samping, kesembuhan dan kekambuhan.

Pengumpulan data

Data yang dikumpulkan adalah data sekunder yang diperoleh dari catatan rekam medis. Data yang diambil meliputi protokol kemoterapi BEP dan status pasien keganasan testis stadium lanjut yang mendapatkan kemoterapi BEP periode 2009-2014.

Pengolahan dan analisis data

Pengolahan dan analisis data dilakukan dengan cara mengolah hasil data rekam medis pasien secara

komputerisasi dan disajikan dalam bentuk tabel atau diagram.

Etika penelitian

Penelitian ini telah dinyatakan lulus kaji etik oleh Unit Etika Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Riau dengan nomor 13/UN19.1.28/UEPKK/2015.

HASIL PENELITIAN

Pada penelitian ini ditemukan 15 kasus keganasan testis. Dari 15 kasus tersebut ditemukan 9 kasus (60%) keganasan testis stadium lanjut dan 6 kasus (40%) keganasan testis stadium awal. Dari 9 kasus keganasan testis stadium lanjut tersebut terdapat 6 kasus (66,7%) yang mendapat kemoterapi bleomycin, etoposide dan cisplatin. Tiga kasus (33,3%) yang tidak mendapat kemoterapi BEP diantaranya mendapat kemoterapi kombinasi lain dan menolak dilakukannya kemoterapi.

1 Gambaran keganasan testis

Gambaran keganasan testis pada penelitian ini dilihat berdasarkan stadium, pemeriksaan penunjang, pemberian kemoterapi BEP dan jumlah siklus kemoterapi yang dijalani pasien keganasan testis stadium lanjut dapat dilihat pada tabel 1, 2, dan 3.

Tabel 1 Gambaran keganasan testis di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau periode 2009-2014 berdasarkan stadium dan pemeriksaan histopatologi

Gambaran kanker testis	Jumlah	%
Stadium		
a. Awal	6	40
b. Lanjut	9	60
Total	15	100
Pemeriksaan histopatologi		
a. Seminoma	10	66,7
b. Non seminoma	5	33,3
Total	15	100

Tabel 1 menunjukkan keganasan testis stadium lanjut (60%) lebih banyak terjadiannya dari stadium awal (40%). Hasil pemeriksaan

histopatologi menunjukkan 10 kasus (66,7%) keganasan testis merupakan jenis seminoma dan 5 kasus (33,3%) merupakan jenis non seminoma.

Tabel 2 Gambaran keganasan testis stadium lanjut di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau periode 2009-2014 berdasarkan pemeriksaan CT scan abdomen dan penatalaksanaan.

Gambaran kanker testis stadium lanjut	Jumlah	%
Pemeriksaan CT scan abdomen dengan kontras		
a. Paraaorta (+)	6	66,7
b. Interaortokaval (+)	3	33,3
Total	9	100
Penatalaksanaan		
a. Dengan kemoterapi BEP	6	66,7
b. Tidak dengan kemoterapi BEP	3	33,3
Total	9	100

Berdasarkan tabel 2, hasil pemeriksaan CT scan abdomen menunjukkan 9 kasus (60%) menunjukkan adanya pembesaran kelenjar getah bening; pembesaran kelenjar getah bening paraaorta (66,7%) lebih banyak daripada pembesaran kelenjar getah bening

interaortokaval (33,3%). Enam kasus (66,7%) dari 9 kasus keganasan testis stadium lanjut ditatalaksana dengan kemoterapi BEP. Tiga kasus lainnya (33,7%) mendapat kemoterapi kombinasi lain dan menolak dilakukannya kemoterapi.

Tabel 3 Gambaran keganasan testis stadium lanjut di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau periode 2009-2014 berdasarkan jumlah siklus kemoterapi

Jumlah siklus kemoterapi	Jumlah	%
a. Satu siklus	1	16,7
b. Dua siklus	0	0
c. Tiga siklus	0	0
d. Empat siklus	5	83,3
Total	6	100

Berdasarkan tabel 3, terdapat 6 kasus (66,7) keganasan testis stadium lanjut ditatalaksana dengan kemoterapi BEP, 5 kasus (83,3%) diantaranya menjalani kemoterapi siklus lengkap.

2. Efek samping kemoterapi BEP

Data efek samping pada pasien keganasan testis stadium lanjut yang mendapat kemoterapi BEP dapat dilihat pada tabel 4.4 berikut.

Tabel 4 Efek samping kemoterapi BEP pada pasien keganasan testis stadium lanjut yang mendapat kemoterapi di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau periode 2009-2014

Efek Samping	Siklus ke								%
	1		2		3		4		
	n=6	%	n= 5	%	n= 5	%	n= 5	%	
Efek samping jangka pendek									
a. Mual dan muntah	5	83,3	5	100	5	100	4	80	90,5
b. Alopesia	0	0	1	20	4	80	5	100	42,8
c. <i>Fatigue</i>	3	50	4	80	5	100	5	100	80,9
d. Perdarahan (<i>melena</i>)	1	16,7	0	0	0	0	0	0	4,8
e. <i>Hipertermia</i>	0	0	0	0	2	40	0	0	9,5
f. Trombositopenia	0	0	0	0	1	20	0	0	4,8
g. Leukimia	0	0	0	0	0	0	0	0	0
h. Anemia	4	66,7	3	60	4	80	5	100	76,2
i. <i>Anxietas</i>	5	83,3	5	100	4	80	4	80	85,7
Efek samping jangka panjang									
a. <i>Nephrotoxicity</i>	1	16,67	0	0	4	80	4	80	42,8
b. <i>Neurotoxicity</i>	1	16,67	0	0	0	0	0	0	4,8
c. <i>Ototoxicity</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0
d. <i>Pulmotoxicity</i>	1	16,67	1	20	0	0	0	0	9,5
e. <i>Vasculartoxicity</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0
f. <i>Cardiotoxocity</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabel 4 menunjukkan mual dan muntah (90,5%) adalah efek samping jangka pendek terbanyak yang dialami pasien yang menjalani kemoterapi BEP. Mual dan muntah muncul dari siklus pertama sampai siklus keempat. Anxietas (85,7%) menempati urutan kedua setelah mual dan muntah, muncul di siklus pertama sampai empat, diikuti *fatigue* (80,9%), anemia (76,2%) yang juga muncul di setiap siklus dan alopesia (42,8%) yang muncul

dari siklus dua sampai empat. Hipertermia (9,5%) muncul pada siklus ketiga serta perdarahan berupa melena (4,8%) muncul pada siklus pertama, trombositopenia (4,8%) muncul pada siklus ketiga. *Nephrotoxicity* (42,8%) merupakan efek jangka panjang yang paling banyak dialami pasien kemoterapi BEP, muncul pada siklus satu, dua dan tiga, diikuti oleh *pulmotoxicity* (9,5%) dan *neurotoxicity* (4,8%) yang muncul pada siklus pertama.

3. Tingkat kesembuhan

Tingkat kesembuhan pasien keganasan testis stadium lanjut yang mendapat kemoterapi BEP dapat dilihat pada tabel 5 berikut.

Tabel 5 Tingkat kesembuhan pasien keganasan testis stadium lanjut yang mendapat kemoterapi BEP setelah siklus keempat.

Kesembuhan	Siklus ke							
	1		2		3		4	
	n=6	%	n= 5	%	n= 5	%	n= 5	%
Sembuh	0	0	0	0	0	0	5	100
Tidak sembuh	6	100	5	100	5	100	0	0

Dari tabel 5 dapat disimpulkan bahwa tingkat kesembuhan pasien keganasan testis yang mendapat kemoterapi BEP berdasarkan

pemeriksaan fisik, laboratorium, dan foto toraks setelah menjalani siklus keempat mencapai 100%.

4 Tingkat kekambuhan

Tingkat kekambuhan pasien keganasan testis stadium lanjut yang mendapat kemoterapi BEP dapat dilihat pada tabel 6 berikut.

Tabel 4.6 Tingkat kekambuhan pasien keganasan testis stadium lanjut yang mendapat kemoterapi BEP

Kekambuhan	Follow up bulan ke-															
	3		6		9		12		15		18		21		24	
	n=5	%	n= 5	%	n= 5	%	n= 5	%	n=1	%	n=1	%	n=1	%	n=1	%
Kambuh	0	0	0	0	0	0	1	20	1	100	1	100	1	100	1	100
Tidak kambuh	5	100	5	100	5	100	4	80	0	0	0	0	0	0	0	0

PEMBAHASAN

1. Gambaran keganasan testis

Dari 15 pasien keganasan testis yang diteliti, 9 kasus (60%) merupakan kanker testis stadium lanjut dan 6 kasus (66,67%) menjalani kemoterapi BEP. Tiga kasus (33,3%) yang tidak mendapat kemoterapi BEP diantaranya mendapat kemoterapi kombinasi lain dan menolak dilakukannya kemoterapi. Penelitian ini menunjukkan keganasan testis stadium lanjut (60%) lebih banyak terjadiannya dari stadium awal (40%). Kanker testis biasanya muncul dengan gejala benjolan tanpa nyeri. Pada sekitar 10% kasus, tumor testis dapat menyerupai orchioepididimitis sehingga menyebabkan keterlambatan diagnosis yang tepat.¹¹

Kanker testis biasanya muncul dengan adanya benjolan unilateral atau pembengkakan dengan nyeri yang terlihat secara tidak sengaja. Nyeri merupakan gejala yang tidak sering terjadi dengan sepertiga dari pasien dengan rasa nyeri dan nyeri akut terjadi pada 10% pasien.¹

Dari semua kanker testis primer, 90-95% adalah tumor sel germinal (seminoma dan non seminoma), angka kejadian seminoma (40%) lebih tinggi dari non seminoma (60%).^{9,12} Hasil pemeriksaan histopatologi pada keganasan testis di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau Periode 2006-2009 menunjukkan tipe non seminoma (53,3%) lebih banyak dari tipe seminoma (46,7%).⁷ Pada penelitian ini terdapat hasil yang berbeda, angka kejadian seminoma lebih tinggi dari non seminoma. Hasil pemeriksaan histopatologi menunjukkan 10 kasus (66,7%)

keganasan testis merupakan jenis seminoma dan 5 kasus (33,3%) merupakan jenis non seminoma. Penyebab pasti perbedaan ini belum diketahui karena sampai saat ini belum ditemukan penelitian lain yang membahasnya. Menurut peneliti, perbedaan ini kemungkinan dapat disebabkan oleh beberapa faktor tertentu, seperti: faktor usia, perbedaan geografi/migrasi penduduk, dan kelainan genetik (kromosom). Sehubungan dengan belum adanya data, mungkin perlu penelitian lebih lanjut.

Berdasarkan hasil pemeriksaan CT scan abdomen, sebanyak 9 kasus (60%) menunjukkan adanya pembesaran kelenjar getah bening; pembesaran kelenjar getah bening paraaorta (66,7%) lebih banyak daripada pembesaran kelenjar getah bening interaortokaval (33,3%). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh McMahon *et al* (2010) bahwa kelenjar getah bening paraaorta merupakan tempat penyebaran paling sering pada kasus keganasan testis stadium lanjut. Metastasis kanker testis paling banyak terjadi melalui kelenjar getah bening. Kelenjar getah bening paraaorta merupakan jalur metastasis regional tersering pada keganasan kanker testis karena aliran limfatik pembuluh darah gonad menuju retroperitoneum, dimana kelenjar paraaorta berada.¹³ Metastasis dari karsinoma testis paling sering terjadi di sepanjang jalur paraaortik, rute yang melewati kelenjar getah bening panggul. Pembuluh limfatik testis mengikuti pembuluh darah gonad, naik melalui korda spermatika. Pada cincin inguinalis pembuluh limfatik terus ke atas sepanjang pembuluh darah gonad, anterior ke otot psoas,

berakhir pada nodus paraaortik dan parakaval di hilus ginjal. Penyakit metastatik dapat menyebar ke bawah secara retrograde, menuju bifurkasio aorta.¹⁴

Enam kasus (66,7) keganasan testis stadium lanjut ditatalaksana dengan kemoterapi BEP dan 5 kasus (83,3%) diantaranya menjalani kemoterapi siklus lengkap (empat siklus). Satu kasus lainnya hanya menjalani satu siklus kemoterapi atas permintaan sendiri dengan alasan ekonomi.

2. Efek samping kemoterapi BEP

Mekanisme kerja obat kemoterapi didasarkan pada toksisitas terhadap sel-sel yang cepat membelah. Keganasan yang memiliki pertumbuhan relatif cepat bersifat kemosenitif, sedangkan keganasan yang pertumbuhannya lambat seperti kanker sel ginjal, bersifat kurang kemosenitif. Toksisitas dari agen kemoterapi terlihat normal pada sel-sel *non malignant* yang juga membelah dengan cepat, seperti *hematopoietic*, sel-sel di sumsum tulang, mukosa gastrointestinal dan folikel rambut yang bermanifestasi dalam bentuk cytopenia, mukositis dan alopesia.¹⁵

Mual dan muntah pada pasien kemoterapi BEP pada penelitian ini merupakan manifestasi toksisitas agen kemoterapi yang membelah dengan cepat pada mukosa gastrointestinal. Dalam penelitian yang dilakukan Hanna *et al* (2014), ditemukan bahwa kemoterapi BEP sulit bagi kebanyakan pasien karena sering menimbulkan mual dan muntah yang berkepanjangan di setiap siklus.¹⁶ Hal tersebut sesuai dengan penelitian ini, diperoleh data

bahwa mual dan muntah (90,5%) adalah efek samping jangka pendek terbanyak yang dialami pasien yang menjalani kemoterapi BEP dan muncul di setiap siklus kemoterapi. Perlu perhatian untuk penanganan hal ini pada setiap siklus sehingga efek atau komplikasi lanjut dari mual dan muntah seperti: dehidrasi, syok, dan *acute tubular necrotic* (ATN) dapat dihindari.

Berdasarkan tingkat keberhasilan dan toksisitas yang rendah, BEP menjadi standar penatalaksanaan.⁵ Efek samping dari kemoterapi BEP dibagi menjadi dua, efek samping jangka pendek dan panjang.⁷ Huddart *et al* (2014) melaporkan bahwa efek samping jangka pendek lebih banyak terjadi pada pasien yang mendapatkan kemoterapi BEP.¹⁷ Efek samping seperti mual dan muntah, alopesia, *fatigue*, ruam dan pigmentasi kulit serta mielosupresi yang menyebabkan demam neutropenia, perdarahan, anemia, trombositopenia dapat terjadi akibat penggunaan regimen standar kanker testis sel germinal berupa bleomycin, etoposide dan cisplatin.^{7,8} Pada penelitian ini, anxietas (85,7%) menempati urutan kedua efek samping jangka pendek setelah mual dan muntah, muncul dari siklus pertama sampai empat, diikuti *fatigue* (80,9%) dan anemia (76,2%), alopesia (42,6%) yang juga muncul di setiap siklus. Perlu diinformasikan kepada pasien bahwa alopesia bersifat reversibel. Berdasarkan pengamatan pada pasien, efek samping ini akan menghilang setelah 3 bulan kemoterapi. Hipertermia (9,5%), efek samping setelah alopesia muncul di siklus ketiga, perdarahan (4,8%) berupa melena

muncul di siklus pertama, hal ini merupakan manifestasi dari efek kemoterapi pada mukosa gastrointestinal. Trombositopenia (4,8 %) muncul di siklus ketiga, sebagai manifestasi dari kerja obat kemoterapi pada sel-sel *hematopoietic*.

Efek samping jangka panjang terutama meliputi *nephrotoxicity*, peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, *neurotoxicity*, infertilitas dan gangguan sosial.⁶ Cisplatin merupakan obat kemoterapi berbasis logam platinum.¹⁸ Cisplatin dibersihkan oleh ginjal melalui filtrasi glomerulus dan sekresi tubular. Konsentrasi cisplatin dalam ginjal melebihi konsentrasi dalam darah menunjukkan akumulasi aktif obat oleh sel-sel parenkim ginjal.¹⁹ Setelah pemberian, cisplatin akan masuk ke berbagai organ di dalam tubuh dengan distribusi yang cepat. Konsentrasi cisplatin di dalam berbagai organ pada hewan percobaan anjing menunjukkan akumulasi logam platinum yang sangat tinggi pada ginjal (3-4 kali konsentrasi plasma, 10 menit setelah pemberian) dan kenaikan terjadi secara persisten selama lebih dari 1 minggu. Penelitian pada manusia dan hewan menunjukkan bahwa cisplatin menyebabkan beberapa perubahan pada ginjal. Perubahan ini meliputi degenerasi sel epitel, nekrosis tubulus proksimal, dilatasi dan nekrosis pada tubulus distal dan edema intersisial serta infiltrasi limfosit.²⁰

Dalam penelitian ini, *nephrotoxicity* (42,9%) merupakan efek jangka panjang yang paling banyak dialami pasien kemoterapi BEP, muncul pada siklus satu, dua dan tiga. Fizazi *et al* (2002)

melaporkan bahwa *nephrotoxicity* dapat terjadi segera setelah pemberian kemoterapi.⁶ Hal tersebut sesuai dengan penelitian ini, bahwa *nephrotoxicity* telah muncul pada siklus pertama kemoterapi BEP.

Pulmotoxicity (9,5%) menempati urutan kedua setelah *nephrotoxicity*. Mekanisme *bleomycin-induced lung injury* tidak sepenuhnya jelas, kemungkinan melibatkan kerusakan oksidatif, kekurangan enzim hidrolase yang menonaktifkan bleomycin, faktor genetik dan elaborasi dari *inflammatory cytokines*. Bleomycin menginduksi pembentukan radikal oksigen reaktif, membentuk kompleks dengan Fe^{3+} . Oksigen reaktif dapat menghasilkan toksisitas langsung dengan keterlibatannya dalam reaksi redoks dan oksidasi asam lemak, yang menyebabkan ketidakstabilan membran, oksidan yang dihasilkan dapat menyebabkan reaksi peradangan di dalam paru-paru. Makrofag alveolar diduga memainkan peran utama dalam mekanisme *bleomycin-induced lung injury*, karena kemampuannya untuk menginduksi pelepasan sejumlah molekul efektor (seperti: sitokin, metabolit lipid dan radikal oksigen), mekanisme terjadinya pengaktifan makrofag alveolar ini masih belum diketahui.²¹

Pulmotoxicity diikuti oleh *neurotoxicity* (4,8%). Pada penelitian ini manifestasi dari *neurotoxicity* berupa kebas pada jari-jari tangan pasien pada siklus pertama. Toksisitas pada sistem saraf disebabkan oleh cisplatin dimana cisplatin menginduksi neuropati sensoris pada ekstremitas atas dan bawah.²²

3. Tingkat kesembuhan

Penggabungan tindakan kemoterapi, operasi dan radioterapi menghasilkan tingkat kesembuhan yang tinggi bahkan pada kanker sel germinal testis yang telah bermetastasis.⁶ Lebih dari 80% pria dengan kanker sel germinal testis yang bermetastasis dapat disembuhkan.⁸ Penemuan besar yang telah ditemukan dalam pengobatan kanker testis stadium lanjut menghasilkan tingkat kesembuhan dari 25% pada pertengahan 1970an hingga hampir 80% pada tahun 2014. Angka kesembuhan ini merupakan angka tertinggi diantara pengobatan tumor padat lainnya dan peningkatan angka kelangsungan hidup disebabkan oleh keefektifan kemoterapi pada pengobatan kanker testis.^{5,7} Keganasan yang memiliki pertumbuhan relatif cepat seperti kanker testis bersifat kemosensitif.¹⁵ Pernyataan tersebut menunjukkan bahwa pengobatan kanker testis bersifat efektif dikarenakan kanker testis bersifat kemosensitif. Dari penelitian ini diperoleh bahwa tingkat kesembuhan pasien keganasan testis yang mendapat kemoterapi BEP siklus lengkap berdasarkan pemeriksaan fisik, laboratorium, dan foto toraks mencapai 100%.

4. Tingkat kekambuhan

Sebagian besar pasien kanker testis menjadi sembuh dan mencapai respon lengkap setelah mendapat kemoterapi awal, dengan angka kekambuhan kurang dari 10%.^{7,8} Sebanyak 2-3% Pasien yang didiagnosis kanker testis akan mengalami kekambuhan setelah 2 tahun mendapatkan kemoterapi. Kekambuhan paling sering terjadi

setelah mendapat kemoterapi lebih dari 5 tahun.⁹ Kekambuhan lebih banyak terjadi pada non seminoma (3,2%) dari seminoma (1,4%).²³ Pada penelitian ini, 5 kasus yang merupakan tipe seminoma, dinyatakan sembuh setelah menjalani kemoterapi siklus lengkap dan kekambuhan muncul setelah 12 bulan kemoterapi dan tingkat kekambuhan pasien keganasan testis yang mendapat kemoterapi BEP yang sebelumnya dinyatakan sembuh, berdasarkan pemeriksaan fisik, laboratorium, foto toraks dan CT scan abdomen hanya terjadi pada 1 kasus (20%). Hal ini merupakan angka yang kecil untuk tingkat kekambuhan pada kasus kanker testis tipe seminoma. Hal itu disebabkan karena jenis seminoma merespon kemoterapi lebih baik dari tipe non seminoma. Kanker testis dibagi menjadi seminoma dan nonseminoma untuk perencanaan pengobatan karena kanker testis jenis seminoma lebih sensitif terhadap terapi radiasi dan kemoterapi dan kurang rentan terhadap metastasis jauh. Berbeda dengan nonseminoma yang cenderung resisten terhadap kemoterapi dan sering membutuhkan operasi untuk penyembuhan.²³

Kekambuhan setelah kemoterapi dapat terjadi dalam dua tahun pertama, oleh karena itu pengawasan harus dilakukan secara intensif.³¹ Empat (80%) dari 5 kasus yang menjalani siklus lengkap kemoterapi dan dinyatakan sembuh, hanya menjalani *follow up* sampai 12 bulan dan dinyatakan tidak kambuh. Adanya perbaikan kondisi, masalah ekonomi, serta tempat tinggal yang jauh dari rumah sakit untuk melakukan *follow up* merupakan kemungkinan terbesar untuk tidak

dilanjutkannya *follow up*. Satu kasus lainnya (20%) menjalani *follow up* sampai 24 bulan dan dinyatakan kambuh setelah *follow up* 12 bulan dengan ditemukan adanya benjolan kedua di dalam skrotum, metastasis ke hepar serta mengalami gangguan pada fungsi ginjal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Khan O, Protheroe A. Testis cancer. *Postgraduate Medical Journal*. 2007 October; 83(984): 624-632.
2. Josephides E, Gala A, Chowdhury S. *GPs have key role in managing men with testicular cancer*. *Practitioner*. 2014;258(1770):19-23.
3. Purnomo BB. *Dasar-dasar urologi*. Edisi kedua. Jakarta: Sagung Seto; 2009.
4. Yuwinanda, DP. *Gambaran penyakit keganasan urologi di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau periode Januari 2006-Desember 2009*. Pekanbaru: Universitas Riau; 2011.
5. Hanna N, Einhorn LH. Testicular cancer: a reflection on 50 years of discovery. *Journal of Clinical Oncology*. 2014 Oct 1;32(28):3085-92.
6. Fizazi K, Chen I, Logothetis CJ. Germ-cell tumor survivors: the price for cure. *Oxford Journal*. 2002;13(2):187-9.
7. Feldman DR, Bosl GJ, Sheinfeld J, Motzer RJ. Medical treatment of advanced testicular cancer. *The Journal of American Medical Association*. 2008 February; 299(6):672-84.
8. Horwich A, Nicol D, Huddart R. Testicular germ cell tumours. *British Medical Journal*. 2013 September 24;1-9.
9. Einhorn LH. Curing metastatic testicular cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002 April 2; 99(7):4592-95.
10. Stamberg D, Brugge S, Korn MW, Koeppen S, Ranft J, Scheiber G. Evaluation of long-term toxicity in patients after cisplatin-based chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer. *Annals of Oncology*. 2002;13 (2): 229-236.
11. Uroweb.org [homepage on the internet]. EAU guidelines on testicular cancer. Düsseldorf: European Association of Urology (EAU) [updated 2011 March; cited 2014 September 18]. Available from: http://www.uroweb.org/gls/pdf/11%20Testicular%20Cancer_LR.pdf.
12. Urology.jhu.edu [homepage on the internet]. Testis cancer. Baltimore: The James Buchanan Brady Urological Institute [cited 2014 December 6] available from: http://urology.jhu.edu/testis/testis_cancer_evaluation.php.
13. McMahon CJ, Rofsky NM, Pedrosa I. Lymphatic Metastases from Pelvic Tumors: Anatomic Classification, Characterization and Staging. *Radiology*. 2014;254(1):31-46.

14. Huddart RO, Gabe R, Cefferty FH, Pollock P, White JD, Shamash J, Cullen MH, Stenning SP. A randomized phase 2 trial of intensive induction chemotherapy (CBOP/BEP) and standard BEP in poor-prognosis germ cell tumours. (MRC TE23, CRUK 05/014, ISCRTN 53643604). European Urology. 2015;67(1):534-543.
15. Tanagho EA, McAninch JW, editors. Smith's general urology. 17th ed. USA: McGraw-Hill companies; 2008.
16. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer principles and practice of oncology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
17. Paño B, Sebastià C, Buñesch L, Mestres J, Salvador R, Macías NG. Pathways of Lymphatic Spread in Male Urogenital Pelvic Malignancies. Radiographics. 2011;31(1):135-60.
18. Cancer.gov [homepage on the internet]. The "accidental" cure-platinum-based treatment for cancer: the discovery of cisplatin. Maryland: National Cancer Institute [cited 2015 February 2]. Available from: <http://www.cancer.gov/about-nci/servingpeople/cancer-research-progress/discovery/cisplatin>.
19. Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, Reeves WB. Mechanism of cisplatin nephrotoxicity. Toxin. 2010.
20. Med.uth.edu [homepage on the internet]. Nephrotoxicity induced by cancer chemotherapy with special emphasis on cisplatin toxicity. Texas: The University of Texas [cited 2015 February 2]. Available from: <https://med.uth.edu/internalmedicine/files/2013/10/09-Nephrotoxicity-Induced-by-Cancer-Chemotherapy-With-Special-Emphasis-on-Cisplatin-Toxicity.pdf>
21. Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. Chest. 2001;2(120):617-624.
22. Amptoulach S, Tsavaris N. Neurotoxicity caused by the treatment with platinum analogues. Hindawi. 2011.
23. Oldenburg J, Martin JM, Fosså SD. Late relapses of germ cell malignancies: incidence, management and prognosis. Journal Clinical Oncology. 2006 Dec 10;35(24):5503-11.